

PCT

WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM  
Internationales Büro



INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE  
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

<b>(51) Internationale Patentklassifikation <sup>4</sup> :</b> C08B 37/16, A61K 31/735 C07D 401/12 // (C07D 401/12 C07D 235:00, 213:00)	<b>A1</b>	<b>(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 86/ 00913</b>  <b>(43) Internationales Veröffentlichungsdatum:</b> 13. Februar 1986 (13.02.86)
<b>(21) Internationales Aktenzeichen:</b> PCT/EP85/00371 <b>(22) Internationales Anmeldedatum:</b> 24. Juli 1985 (24.07.85)  <b>(31) Prioritätsaktenzeichen:</b> P 34 27 787.0 <b>(32) Prioritätsdatum:</b> 27. Juli 1984 (27.07.84) <b>(33) Prioritätsland:</b> DE  <b>(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US):</b> BYK GULDEN LOMBERG CHEMISCHE FA- BRIK GESELLSCHAFT MIT BESCHRÄNKTER HAFTUNG [DE/DE]; Byk-Gulden-Strasse 2, D-7750 Konstanz (DE).  <b>(72) Erfinder;und</b> <b>(75) Erfinder/Anmelder (nur für US) :</b> KLEMM, Kurt [DE/ DE]; Im Weinberg 2, D-7753 Allensbach (DE). SENN-BILFINGER, Jörg [DE/DE]; Säntisstrasse 2, D-7750 Konstanz (DE).		<b>(72) Erfinder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US):</b> EMSCHERMANN, Bernhard; Bradlengasse 12, D- 7752 Reichenau (DE).  <b>(74) Gemeinsamer Vertreter:</b> BYK GULDEN LOMBERG CHEMISCHE FABRIK GESELLSCHAFT MIT BESCHRÄNKTER HAFTUNG; Byk-Gulden-Stras- se 2, D-7750 Konstanz (DE).  <b>(81) Bestimmungsstaaten:</b> AT (europäisches Patent), AU, BE (europäisches Patent), CH (europäisches Patent), DE (europäisches Patent), DK, FI, FR (europäisches Patent), GB (europäisches Patent), IT (europäisches Patent), JP, LU (europäisches Patent), NL (europäi- sches Patent), NO, SE (europäisches Patent), US.  <b>Veröffentlicht</b> <i>Mit internationalem Recherchenbericht.</i>
<b>(54) Title:</b> NEW ACTIVE SUBSTANCE COMPLEXES  <b>(54) Bezeichnung:</b> NEUE WIRKSTOFFKOMPLEXE  <b>(57) Abstract</b>  New inclusion complexes of omeprazol with cyclodextrines, characterized by their stomach protection activity. They present a high storage stability and therefore are particularly useful in drugs.  <b>(57) Zusammenfassung</b>  Neue Inklusionskomplexe von Omeprazol mit Cyclodextrinen, die sich durch ihre Magenschutzwirkung auszeichnen. Sie weisen eine hohe Lagerstabilität auf und sind daher für den Einsatz in Arzneimitteln ausgezeichnet geeignet.		

BEST AVAILABLE COPY

**LEDIGLICH ZUR INFORMATION**

Code, die zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AT Österreich	FR Frankreich	ML Mali
AU Australien	GA Gabun	MR Mauritien
BB Barbados	GB Vereinigtes Königreich	MW Malawi
BE Belgien	HU Ungarn	NL Niederlande
BG Bulgarien	IT Italien	NO Norwegen
BR Brasilien	JP Japan	RO Rumänien
CF Zentrale Afrikanische Republik	KP Demokratische Volksrepublik Korea	SD Sudan
CG Kongo	KR Republik Korea	SE Schweden
CH Schweiz	LI Liechtenstein	SN Senegal
CM Kamerun	LK Sri Lanka	SU Soviet Union
DE Deutschland, Bundesrepublik	LU Luxemburg	TD Tschad
DK Dänemark	MC Monaco	TG Togo
FI Finnland	MG Madagaskar	US Vereinigte Staaten von Amerika

- 1 -

Neue Wirkstoffkomplexe

- 5 Die Erfindung betrifft neue Cyclodextrin-Einschlußverbindungen, Verfahren zu ihrer Herstellung, ihre Anwendung und sie enthaltende Arzneimittel. Die erfindungsgemäßen Verbindungen werden als pharmakologisch wirksame Stoffe in Arzneimitteln eingesetzt.

10 Stand der Technik

- Es ist bekannt, daß Cyclodextrine mit bestimmten pharmazeutischen Wirkstoffen Einschlußverbindungen bilden können (z.B. EP-A-56 995, DE-A-32 26 232, DE-A-30 15 626, DE-A-33 46 123, EP-A-91 782, DE-A-31 18 218 und EP-A-72 868). Weiterhin sind aus der europäischen Patentanmeldung EP-A-5 129 Benzimidazol-derivate bekannt, die wertvolle  
15 pharmakologische Eigenschaften besitzen. Aus der europäischen Patentanmeldung EP-A-103 553 ist weiterhin bekannt, daß sich die Benzimidazol-derivate der EP-A-5 129 {z.B. der Wirkstoff Omeprazol (INN) =  
5-Methoxy-2-[(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridyl)methylsulfinyl]-1H-benzimidazol} schneller als erwünscht zersetzen.

20

Beschreibung der Erfindung

- Überraschenderweise wurde nun gefunden, daß sich ausgehend von den in der EP-A-5 129 genannten Verbindungen (insbesondere ausgehend von Omeprazol)  
25 mit Cyclodextrinen Einschlußverbindungen (=Inklusionskomplexe) herstellen lassen, die sich durch eine hohe Stabilität auszeichnen.

Gegenstand der Erfindung sind daher neue Inklusionskomplexe von Omeprazol mit Cyclodextrinen.

30

- Als Cyclodextrine eignen sich unsubstituierte Cyclodextrine, wie z.B.  $\alpha$ -,  $\beta$ - und  $\gamma$ -Cyclodextrin, oder substituierte (z.B. (partiell) veretherte oder veresterte) Cyclodextrine, wie z.B. Heptakis-(3-O-methyl)- $\beta$ -cyclodextrin, Heptakis-(2,6-di-O-methyl)- $\beta$ -cyclodextrin, Hydroxyethyl- $\beta$ -cyclodextrin oder Hydroxypropyl- $\beta$ -cyclodextrin, wobei die  
35 Cyclodextrine gemischt oder in reiner Form vorliegen können. Bevorzugte Cyclodextrine sind das  $\beta$ -Cyclodextrin, das Hydroxyethyl- $\beta$ -cyclodextrin und das Hydroxypropyl- $\beta$ -cyclodextrin.

-2-

Das molare Verhältnis Cyclodextrin:Omeprazol kann in einem breiten Bereich, beispielsweise von 10:1 bis 1:10 variieren, wobei ein Verhältnis Cyclodextrin:Omeprazol von  $\geq 1:1$  (z.B. von 1:1 bis 5:1) bevorzugt ist, da sich nur so der gewünschte Stabilisierungseffekt voll einstellen kann.

Weiterer Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen Inklusionskomplexe. Das Verfahren ist dadurch gekennzeichnet, daß man Omeprazol in einem geeigneten Lösungsmittel mit dem Cyclodextrin umsetzt.

Welche Lösungsmittel bevorzugt sind ist dem Fachmann aufgrund seines Fachwissens geläufig. So können beispielsweise protische oder aprotische Lösungsmittel eingesetzt werden, wobei Lösungsmittel mit einem gewissen, jedoch nicht allzuhohen Wasseranteil bevorzugt sind. Beispielsweise seien Alkohole, wie Methanol, Isopropanol oder insbesondere 96%iges Ethanol genannt.

Die Reaktionstemperatur des erfindungsgemäßen Verfahrens kann innerhalb gewisser Grenzen schwanken, wobei Temperaturen zwischen 25 und 38°C, insbesondere Temperaturen zwischen 30 und 34°C bevorzugt sind. Es können natürlich auch höhere oder tiefere Temperaturen zur Anwendung kommen, wobei jedoch gegebenenfalls Ausbeuteverluste in Kauf genommen werden müssen. Insbesondere bei der Anwendung höherer Temperaturen sollte ein langsames Abkühlen erfolgen.

Das folgende Beispiel erläutert die Erfindung näher ohne sie einzuschränken. Für Stunde(n) wird die Abkürzung h verwendet.

Beispiel

- 5 8-Cyclodextrin-Einschlußverbindung mit 5-Methoxy-2[(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridylmethyl)sulfinyl]-(1H)-benzimidazol (Omeprazol)

1,73 g 5-Methoxy-2-[(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridylmethyl)sulfinyl]-(1H)-benzimidazol (5mMol) und 5,67 g 8-Cyclodextrin werden mit 20 ml  
10 96%igem Ethanol versetzt und das Gemisch 15 h bei 30-32°C Innentemperatur kräftig gerührt. Danach kühlt man innerhalb von 3 h auf 10°C ab, gießt über ein Filter und wäscht gründlich mit 10°C kaltem Ethanol nach. Nach Trocknung im Vakuum erhält man 5,7 g der Titelverbindung.

Gewerbliche Anwendbarkeit

5 Durch die Komplexierung mit Cyclodextrinen lassen sich die eingangs genannten Benzimidazolderivate in Verbindungen überführen, die sowohl in fester als auch in gelöster Form eine hohe Lagerstabilität aufweisen. Die erfindungsgemäßen Inklusionskomplexe stellen somit lagerfähige Verbindungen dar, die für den Einsatz in Arzneimitteln in hervorragender Weise geeignet sind.

10

Von ihrer pharmakologischen Wirkung her gesehen stellen die Cyclodextrine Hilfsstoffe dar, die die therapeutischen Eigenschaften der Benzimidazolderivate (=Wirkstoffe) in keiner Weise negativ beeinflussen oder vermindern. Wie die Benzimidazolderivate selbst hemmen die erfindungsgemäßen Inklusionskomplexe deutlich die Magensäuresekretion von Warmblütern und weisen darüberhinaus eine ausgezeichnete Magen- und Darmschutzwirkung bei Warmblütern auf. Diese Magen- und Darmschutzwirkung wird bereits bei der Verabreichung von Dosen beobachtet, die unterhalb der säuresekretionshemmenden Dosen liegen.

20

Unter "Magen- und Darmschutz" wird in diesem Zusammenhang die Verhütung und Behandlung gastrointestinaler Krankheiten, insbesondere gastrointestinaler entzündlicher Krankheiten und Läsionen (wie z.B. Ulcus ventriculi, Ulcus duodeni, Gastritis, hyperazider oder medikamentös bedingter Reizmagen) verstanden, die beispielsweise durch Mikroorganismen, Bakterientoxine, Medikamente (z.B. bestimmte Antiphlogistika und Antirheumatika), Chemikalien (z.B. Ethanol), Magensäure oder Streßsituationen verursacht werden können.

30

Aufgrund ihrer Eigenschaften sind die erfindungsgemäßen Inklusionskomplexe für den Einsatz in der Human- und Veterinärmedizin hervorragend geeignet, wobei sie insbesondere zur Behandlung und Prophylaxe von Krankheiten des Magens und Darms und solcher Krankheiten, die auf einer überhöhten Magensäuresekretion beruhen, verwendet werden.

35

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung sind daher die erfindungsgemäßen Inklusionskomplexe zur Anwendung bei der Behandlung und Prophylaxe von Krankheiten.

-5-

Ebenso umfaßt die Erfindung die Verwendung der erfindungsgemäßen Inklusionskomplexe bei der Herstellung von Arzneimitteln.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung sind Arzneimittel, die ein oder  
5 mehrere erfindungsgemäße Inklusionskomplexe enthalten.

Die Arzneimittel werden nach an sich bekannten, dem Fachmann geläufigen Verfahren hergestellt. Als Arzneimittel werden die erfindungsgemäßen Inklusionskomplexe entweder als solche, oder vorzugsweise in Kombination mit geeigneten pharmazeutischen Hilfsstoffen in Form von Tabletten, Dragées, Kapseln, Suppositorien, Emulsionen, Suspensionen oder  
10 Lösungen eingesetzt, wobei der Wirkstoffgehalt vorteilhafterweise zwischen 0,1 und 20% beträgt.

15 Welche Hilfsstoffe für die gewünschten Arzneimittelformulierungen geeignet sind, ist dem Fachmann aufgrund seines Fachwissens geläufig. Neben Lösemitteln, Gelbildnern, Suppositoriengrundlagen, Tabletten-Hilfsstoffen und anderen Trägern können beispielsweise Antioxidantien, Dispergiermittel, Emulgatoren, Entschäumer, Geschmackskorrigentien,  
20 Konservierungsmittel, Lösungsvermittler, Farbstoffe oder magensaftresistente Lacke verwendet werden.

Die erfindungsgemäßen Inklusionskomplexe können oral oder parenteral appliziert werden, wobei für die parenterale Applikation insbesondere  
25 solche Cyclodextrine verwendet werden, die eine geringe Toxizität aufweisen.

Da die Cyclodextrine die Benzimidazol-derivate in ihrer therapeutischen Wirksamkeit nicht beeinträchtigen, ist es vorteilhaft, die erfindungsgemäßen Inklusionskomplexe in der Humanmedizin wie die Benzimidazol-  
30 derivate selbst in einer Tagesdosis von insbesondere 0,1 bis 2,0 mg/kg Körpergewicht (bezogen auf den Wirkstoff), gegebenenfalls in Form mehrerer, vorzugsweise 1 bis 4 Einzelgaben zur Erzielung des gewünschten Ergebnisses zu verabreichen. Gegebenenfalls kann auch eine einmalige Applikation alle zwei Tage zur Anwendung kommen. Bei einer  
35 parenteralen Behandlung können ähnliche bzw. (insbesondere bei der

BAD ORIGINAL

-6-

intravenösen Verabreichung der Inklusionskomplexe) in der Regel niedriger, gegebenenfalls jedoch auch höhere Dosierungen zur Anwendung kommen. Die Festlegung der jeweils erforderlichen optimalen Dosierung und Applikationsart der Inklusionskomplexe kann durch jeden Fachmann aufgrund seines Fachwissens leicht erfolgen.

Sollen die erfindungsgemäßen Inklusionskomplexe zur Behandlung der oben genannten Krankheiten eingesetzt werden, so können die pharmazeutischen Zubereitungen auch einen oder mehrere pharmakologisch aktive Bestandteile anderer Arzneimittelgruppen, wie Antacida, beispielsweise Aluminiumhydroxid, Magnesiumaluminat; Tranquillizer, wie Benzodiazepine, beispielsweise Diazepam; Spasmolytika, wie z.B. Bietamiverin, Camylofin; Anticholinergica, wie z.B. Oxyphencyclimin, Phencarbamid; Lokalanästhetika, wie z.B. Tetracain, Procain; gegebenenfalls auch Fermente, Vitamine oder Aminosäuren enthalten.

BAD ORIGINAL



Patentansprüche

1. Inklusionskomplexe von Omeprazol mit Cyclodextrinen.  
5
2. Inklusionskomplex von Omeprazol mit  $\beta$ -Cyclodextrin.
3. Inklusionskomplex von Omeprazol mit Hydroxyethyl- $\beta$ -Cyclodextrin.
- 10 4. Inklusionskomplex von Omeprazol mit Hydroxypropyl- $\beta$ -Cyclodextrin.
5. Verfahren zur Herstellung von Inklusionskomplexen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man Omeprazol in einem geeigneten Lösungsmittel mit einem Cyclodextrin umsetzt.  
15
6. Verfahren nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß das Lösungsmittel hauptsächlich aus Ethanol besteht.
7. Verfahren nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß die Umsetzung  
20 bei Temperaturen zwischen 25 und 38°C durchgeführt wird.
8. Arzneimittel enthaltend einen oder mehrere Inklusionskomplexe nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 oder 2 oder 3 oder 4.
- 25 9. Inklusionskomplexe nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 oder 2 oder 3 oder 4 zur Anwendung bei der Behandlung beziehungsweise Prophylaxe von Krankheiten des Magens und/oder Darms und solcher Krankheiten, die auf einer erhöhten Magensäuresekretion beruhen.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No PCT/EP 85/00371

<b>I. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> (If several classification symbols apply, indicate all) <sup>6</sup>		
According to International Patent Classification (IPC) or to both National Classification and IPC Int. Cl. <sup>4</sup> : C 08 B 37/16; A 61 K 31/735; C 07 D 401/12// (C 07 D 401/12, 235:00, 213:00)		
<b>II. FIELDS SEARCHED</b>		
Minimum Documentation Searched <sup>7</sup>		
Classification System	Classification Symbols	
Int. Cl. <sup>4</sup> :	C 08 B; A 61 K	
Documentation Searched other than Minimum Documentation to the Extent that such Documents are Included in the Fields Searched <sup>8</sup>		
<b>III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b> <sup>9</sup>		
Category <sup>9</sup>	Citation of Document, <sup>11</sup> with indication, where appropriate, of the relevant passages <sup>12</sup>	Relevant to Claim No. <sup>13</sup>
A	Proceedings of the First International Symposium on Cyclodextrins, 30 September - 2 October 1981, 1982 J. Szejtli, D. Reidel Publishing Cy. Dordrecht, (NL) A. Stadler-Szoke: "A forecast for application of cyclodextrins in the pharma-industry", pages 377 to 388 <div style="text-align: center;">---</div>	
Y	Chemical Abstracts, Vol. 90, No. 2, 8 January 1979, Columbus, Ohio (US) Mizukami Yuzo et al.: "Study on the stability of drugs", see page 364, abstract 12228b & Yakuzaigaku, 1978, 38(1)45-50 <div style="text-align: center;">---</div>	1-9
P, Y	Chemical Abstracts, Vol. 101, No. 17, 22 October 1984, Columbus, Ohio (US) Okabe Fusumu et al.: "Effects of betacyclodextrin chlate rate compound on gastric secretion and gastric ulcers in rats", see page <div style="text-align: right;">-/. </div>	
<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 45%;"> <p><sup>10</sup> Special categories of cited documents:</p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> </div> <div style="width: 45%;"> <p>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step</p> <p>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.</p> <p>"&amp;" document member of the same patent family</p> </div> </div>		
<b>IV. CERTIFICATION</b>		
Date of the Actual Completion of the International Search		Date of Mailing of this International Search Report
30 October 1985 (30.10.85)		21 November 1985 (21.11.85)
International Searching Authority		Signature of Authorized Officer
European Patent Office		

III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT (CONTINUED FROM THE SECOND SHEET)		
Category *	Citation of Document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to Claim No
	53, abstract 143881c, & Oyo Yakuri 1984, 27 (5) 289-36  ---	1-9
A	FR, A, 2415631 (CHINOIN GYOGYSZA ES VEGYESZE- TI TERMEKEK GYARA R.T.) 24 August 1979  ---.---.---	

ANNEX TO THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT ON  
-----

INTERNATIONAL APPLICATION NO.      PCT/EP 85/00371 (SA    10221)  
-----

This Annex lists the patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The members are as contained in the European Patent Office EDP file on 13/11/85

The European Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
FR-A- 2415631	24/08/79	BE-A-        873725	16/05/79
		NL-A-        7808792	31/07/79
		GB-A,B      2016499	26/09/79
		DE-A-        2902297	02/08/79
		JP-A-        54117018	11/09/79
		AU-A-        4367179	02/08/79
		US-A-        4228160	14/10/80
		AT-B-        360554	26/01/81
		SE-A-        7900479	28/07/79
		CH-A-        638819	14/10/83

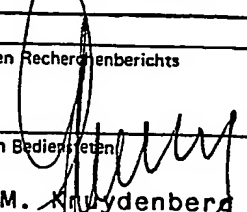
-----

For more details about this annex :  
see Official Journal of the European Patent Office, No. 12/82

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 85/00371

<b>I. KLASSIFIKATION DES ANMELDUNGSGEGENSTANDS</b> (bei mehreren Klassifikationssymbolen sind alle anzugeben) <sup>6</sup>		
Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC Int. Cl. 4. C 08 B 37/16; A 61 K 31/735; C 07 D 401/12// (C 07 D 401/12, 235:00, 213:00)		
<b>II. RECHERCHIERTE SACHGEBIETE</b>		
Recherchierte Mindestprüfstoff <sup>7</sup>		
Klassifikationssystem	Klassifikationssymbole	
Int. Cl. 4	C 08 B; A 61 K	
Recherchierte nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Sachgebiete fallen <sup>8</sup>		
<b>III. EINSCHLÄGIGE VERÖFFENTLICHUNGEN<sup>9</sup></b>		
Art*	Kennzeichnung der Veröffentlichung <sup>11</sup> , soweit erforderlich unter Angabe der maßgeblichen Teile <sup>12</sup>	Betr. Anspruch Nr. <sup>13</sup>
A	Proceedings of the First International Symposium on Cyclodextrins, 30. September - 2. Oktober 1981, 1982 J. Szejtli, D. Reidel Publishing Cy. Dordrecht, (NL) A. Stadler-Szoke: "A forecast for application of cyclodextrins in the pharma-industry", Seiten 377 bis 388 --	1-9          ./.
Y	Chemical Abstracts, Band 90, Nr. 2, 8. Januar 1979, Columbus, Ohio (US) Mizukami Yuzo et al.: "Study on the stability of drugs", siehe Seite 364, Zusammenfassung 12228b & Yakuzaijaku, 1978, 38(1)45-50 --	
<p>* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen<sup>10</sup>:</p> <p>"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist</p> <p>"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist</p> <p>"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)</p> <p>"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht</p> <p>"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist</p> <p>"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist</p> <p>"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden</p> <p>"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist</p> <p>"&amp;" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist</p>		
<b>IV. BESCHEINIGUNG</b>		
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche 30. Oktober 1985		Absenddatum des internationalen Recherchenberichts <b>21 NOV. 1985</b>
Internationale Recherchenbehörde  Europäisches Patentamt		Unterschrift des bevollmächtigten Bediensteten    G.L.M. Knydenberg

III. EINSCHLÄGIGE VERÖFFENTLICHUNGEN (Fortsetzung von Blatt 2)		
Art *	Kennzeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der maßgeblichen Teile	Betr. Anspruch Nr.
P,Y	Chemical Abstracts, Band 101, Nr. 17, 22. Oktober 1984, Columbus, Ohio (US) Okabe Fusumu et al.: "Effects of beta- cyclodextrin chlate compound on gastric secretion and gastric ulcers in rats", siehe Seite 53, Zusammenfassung 143881c, & Oyo Yakuri 1984, 27 (5) 289-36 --	1-9
A	FR, A, 2415631 (CHINOIN GYOGYSZA ES VEGYESZETI TERMEKEK GYARA R.T.) 24. August 1979  -----	

ANHANG ZUM INTERNATIONALEN RECHERCHENBERICHT ÜBER DIE

INTERNATIONALE PATENTANMELDUNG NR. PCT/EP 85/00371 (SA 10221)

In diesem Anhang sind die Mitglieder der Patentfamilien der im obengenannten internationalen Recherchenbericht angeführten Patentdokumente angegeben. Die Angaben über die Familienmitglieder entsprechen dem Stand der Datei des Europäischen Patentamts am 13/11/85

Diese Angaben dienen nur zur Unterrichtung und erfolgen ohne Gewähr.

---

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
FR-A- 2415631	24/08/79	BE-A- 873725	16/05/79
		NL-A- 7808792	31/07/79
		GB-A,B 2016499	26/09/79
		DE-A- 2902297	02/08/79
		JP-A- 54117018	11/09/79
		AU-A- 4367179	02/08/79
		US-A- 4228160	14/10/80
		AT-B- 360554	26/01/81
		SE-A- 7900479	28/07/79
		CH-A- 638819	14/10/83

---

---

Für nähere Einzelheiten zu diesem Anhang :  
siehe Amtsblatt des Europäischen Patentamts, Nr. 12/82

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☒ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**